



神经纤维体素微结构成像估计算法研究进展

冯远静^{1,2*}, 何建忠¹, 李永强^{1,2}, 周思琪¹

1. 浙江工业大学信息工程学院信息处理与自动化研究所, 杭州 310023

2. 浙江省嵌入式系统联合重点实验室, 杭州 310023

* 通信作者. E-mail: fyjing@zjut.edu.cn

收稿日期: 2018-06-27; 接受日期: 2018-08-13; 网络出版日期: 2019-06-10

国家自然科学基金 (批准号: 61379020, 61703369)、浙江省自然科学基金 (批准号: LQ16F030009, LY13F030007)、浙江省重点研发计划 (批准号: 2017C03039) 和温州市重大科技专项 (批准号: ZS2017007) 资助

摘要 扩散磁共振成像是目前唯一非侵入式重建纤维解剖结构的成像技术. 体素微结构纤维方向估计的精确性是影响该技术成像结果的关键. 自扩散张量成像技术提出以来, 很多高角度分辨率扩散成像方法用于估计纤维的方向. 本文首先从估计模型角度, 利用 Q 空间成像和模型依赖两大类数学模型总结现有主要的成像方法并延伸到目前广泛采用的球面去卷积模型, 且讨论了其局限性和优越性. 其次从优化方法角度, 针对大规模逆问题优化方法的 L_2 正则化约束、 L_1 系数稀疏约束、 L_1 和 L_2 纤维分布空间稀疏约束以及纤维空间连续性约束优化模型的发展脉络介绍了球面去卷积优化方法的进展. 最后, 利用大量的模拟数据和实际数据对多种典型算法进行了纤维方向估计分辨率、准确率等对比实验. 根据实验结果, 对不同方法的优点和缺点进行了定量分析, 并对今后的算法估计的研究方向进行了展望.

关键词 纤维方向分布, 去卷积, 扩散磁共振, 纤维跟踪成像, 高角度分辨率成像

1 引言

探索大脑、揭示大脑认知的神经机制成为人类认识自然、认识自我的极具挑战性的科学问题. 人们一直期望解开人脑白质神经纤维连接的秘密. 早期人们对脑白质的理解停留在大脑半球中心呈半卵圆形的白质区域, 因为这些神经纤维都可以通过肉眼看到. 19 世纪, 研究者主要通过大脑解剖以及髓磷脂着色材料来了解神经纤维束的走向. 由于技术手段的限制, 一些神经纤维的精确轨迹以及它们的起源和终止区域都不能确定. 理解脑白质神经纤维轨迹是构建脑结构和功能知识的关键. 随着非侵入式神经成像技术的发展, 构建人脑完整的神经网络连接成为可能. 基于扩散磁共振成像 (diffusion magnetic resonance imaging, DMRI) 的脑神经纤维重构是目前活体显示神经纤维走向的唯一方法. 该方法的基本思路是首先估计 DMRI 数据每个体素的纤维方向分布, 然后搜索连接体素的最优纤维路

引用格式: 冯远静, 何建忠, 李永强, 等. 神经纤维体素微结构成像估计算法研究进展. 中国科学: 信息科学, 2019, 49: 663–684, doi: 10.1360/N112017-00273
Feng Y J, He J Z, Li Y Q, et al. Progress in brain fiber voxel microstructure estimation algorithms (in Chinese). Sci Sin Inform, 2019, 49: 663–684, doi: 10.1360/N112017-00273

径^[1,2]. 其中体素纤维方向估计算法是纤维重构的关键, 继 1994 年 Basser 等^[3] 提出扩散张量模型以来, 学者在该方法基础上不断提出改进, 研究成果在 *Nature*^[4]、*Science*^[5]、*NeuroImage*^[6,7]、*Medical Image Analysis*^[8,9]、*IEEE Transactions on Medical Imaging*^[10,11]、*IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*^[12]、*International Journal of Computer Vision*^[13]、《中国图象图形学报》^[14] 和《中国生物医学工程学报》^[15] 等国内外重要期刊上发表.

DMRI 技术能够测量体内组织的微观结构, 从而被作为临床检测的依据以及神经科学实验重要的工具之一^[16,17]. 扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是第 1 个利用 DMRI 来估计纤维走向的方法, 利用 Gauss 分布模型的先验假设模拟了水分子的缩减扩散现象 (从宏观角度来说, 这种现象称为各向异性)^[3,18]. 该技术开辟了一种新的方式来表征大脑内的纤维走向, 能够为模拟脑白质中神经纤维连接提供重要依据^[19,20], 其各向异性指标在疾病分析中也有广泛的应用^[21,22]. 然而, DTI 技术的张量框架在每个体素内只能呈现单一的纤维取向, 不足以描述体素内多个纤维群的情况^[23], 这种问题被称为“交叉纤维问题”. 研究表明, 在 DMRI 数据中超过 90% 的体素存在多个纤维群^[24]. 为了克服这一局限性, 有研究者提出高角度分辨率扩散成像 (high angular resolution diffusion imaging, HARDI) 方法^[25]. HARDI 方法依赖于更多的梯度方向, 这些梯度方向分布于半球面离散方向, 相比于 DTI 可以得到更详细的纤维束方向信息. 在过去的 10 年中, 研究者在 HARDI 技术的基础上提出了更多更有效的模型来解决“交叉纤维问题”.

本文首先介绍了 DTI 的数学模型, 再从估计模型角度, 介绍近十几年来典型的模型重构方法并延伸至广泛使用的球面去卷积模型, 分析讨论了它们的优缺点. 然后从优化角度, 分析讨论了求解模型面临大规模逆问题的优化方法, 从最早的 L_2 正则化约束到 L_1 系数稀疏约束、 L_0 和 L_1 稀疏约束, 再到纤维空间连续的约束优化模型. 最后, 利用模拟数据和实际数据对多种典型的算法模型进行了对比实验. 根据实验的结果, 对不同方法的优缺点进行了分析, 并对今后的模型估计研究方向进行了展望.

2 扩散磁共振成像基本原理

神经纤维是由神经元的轴突、髓鞘和细胞膜组成. 其中神经元的突起 (主要是轴突) 包裹于神经内膜, 细长如纤维, 故称之为神经纤维^[26]. 这些神经纤维被一层薄神经束膜包围成纤维束. 在这些纤维束内, 水分子的扩散受有髓鞘壁神经纤维的限制, 使得水分子的扩散呈现各向异性, 即沿着纤维方向的扩散幅度大, 而沿着纤维壁的方向扩散幅度小. 基于该物理特性, Stejskal 和 Tanner^[27] 提出一种脉冲梯度自旋回波序列 (pulse gradient spin echo, PGSE) 表征这种扩散, 为现代核磁共振成像的扩散测量方法奠定了基础. 假设自旋回波序列的梯度短脉冲幅值为 G , 梯度方向为 g , 持续时间为 δ , 两个短脉冲之间的间隔为 Δ . 将衰减信号 $S(g)$ 与脉冲梯度强度联系起来提出了 Stejskal-Tanner 方程:

$$E(g) = \frac{S(g)}{S_0} = \exp\left(-4\pi^2|q|^2\left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)D(g)\right) = \exp(-bD(g)), \quad (1)$$

其中, S_0 为 $b = 0$ 时的信号强度, $E(g)$ 为衰减强度, $D(g)$ 代表不同梯度 g 下的表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC); q 是波矢量, 通过 $q = \gamma G\delta$ 计算得到, γ 为磁旋比; $b = 4\pi^2|q|^2(\Delta - \frac{\delta}{3})$ 表示衰减信号对脉冲梯度的敏感度, b 值越大, 信号的衰减程度越大. 1994 年, Basser 等^[3] 基于水分子扩散服从 Gauss 分布的假设, 提出了 DTI 模型来实现水分子在脑白质等组织区域非同质组织中的扩散. DTI 模型将 Stejskal-Tanner 方程转换为

$$\frac{S(g_j)}{S_0} = \exp(-bg_j^T Dg_j), \quad (2)$$

其中, $S(g_j)$ 为第 j 个脉冲梯度方向 g_j 的衰减信号. 张量矩阵 D 是一个 3×3 的对称正定矩阵, 表示为

$$D = \begin{bmatrix} d_{11} & d_{12} & d_{13} \\ d_{21} & d_{22} & d_{23} \\ d_{31} & d_{32} & d_{33} \end{bmatrix} = [e_1 \ e_2 \ e_3] \begin{bmatrix} \lambda_1 & & \\ & \lambda_2 & \\ & & \lambda_3 \end{bmatrix} [e_1 \ e_2 \ e_3]^T, \quad (3)$$

根据矩阵的正定性, 可以被进一步分解为特征向量 e_k 和特征值 λ_k ($k \in 1, 2, 3$) 的乘积. 特征值 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ 分别对应于水分子在特征向量 e_1, e_2, e_3 方向上的扩散值. 由于有 6 个未知的系数, DTI 需要至少 6 个扩散加权图像 $S(g_j)$ 和一个未加权的扩散图像 S_0 来求解模型.

3 高角度分辨率扩散磁共振成像

DTI 模型的不足体现在该模型在单体素中仅能估计出一个纤维方向, 而实际体素中存在诸如交叉、分叉、扇型、瓶颈型等复杂的神经纤维结构. 研究表明, 大脑白质中大部分的体素含有不能被 DTI 模型充分表征的纤维结构^[24,28]. 因此, 建立新的模型去表征体素内纤维的多方向性是重建大脑纤维轨迹的首要任务. 为此, 研究者们提出了许多高角度分辨率扩散成像方法. 这些方法大致可以分为两类, 一类是模型无关的 Q 空间成像方法, 通过扩散的概率密度函数 (probability density function, PDF) 与衰减信号的 Fourier 变换关系, 得到概率密度函数的数学表达式. 典型的方法包括扩散谱成像^[29] (diffusion spectrum image, DSI), Q-ball 成像^[30] (Q-ball imaging, QBI) 等. 另一类是基于模型的方法, 依赖复杂的纤维分布函数描述衰减信号, 包括球谐函数^[31] (spherical harmonic, SH)、多张量模型^[25] (multi-tensor model, MTM)、高阶张量^[32,33] (high order tensor, HOT) 和球面去卷积模型^[6,34] (spherical deconvolution, SD) 等.

3.1 Q 空间成像方法 (Q-space imaging, QSI)

DTI 模型建立在水分子扩散遵循 Gauss 分布的假设基础上. 然而, 在大脑组织中大部分的水分子扩散分布并不满足 Gauss 分布模型. 因此, 研究者提出了 Q 空间成像方法^[35] 来估计水分子的扩散方向, 其基本思想是利用 Q 空间中扩散概率密度函数 $P(R, \tau)$ 和衰减强度 $E(q)$ 之间的 Fourier 变换关系^[36], 表示为

$$E(q) = \int P(R, \tau) e^{2\pi i q R} dR, \quad (4)$$

这里, $E(q)$ 与式 (1) 中的 $E(g)$ 类似, q 为波矢量. τ 为实验时的扩散时间, R 为自旋位移, i 为虚数单位.

QSI 方法存在 3 个限制: 扫描受到活体运动影响造成回波损失、大梯度场产生的涡流效应, 以及脉冲信号对于活体动物相对较弱^[29]. 因此, QSI 方法更多是用于测量非活体材料的特征限制大小、孔结构、表面积体积比和表面弛豫属性等.

3.1.1 扩散频谱成像 (DSI)

为了使 QSI 方法适用于活体组织纤维方向的估计, Tuch 等^[29] 在扫描方式和数学模型上改进了 QSI 方法, 并称之为扩散频谱成像. DSI 方法使用恒定梯度的二次重聚焦平衡回波序列 (constant gradient twice-refocused balanced echo, cgTRBE) 替换原来的 PGSE 扫描方法, 降低了图像因为涡流

引起的失真, 同时提高了脉冲信号强度. 在上述扫描信号的基础上, PDF 的径向积分表示为自旋位移方向分布函数 $\psi(u)$ (orientation distribution function, ODF). 自旋位移方向分布函数在单位方向向量 u 上的扩散量表示为

$$\psi(u) = \int_0^\infty P(\rho u, \tau) \rho^2 d\rho, \quad (5)$$

其中, ρ 代表扩散空间坐标系中的径向坐标.

DSI 模型有能力描述复杂的组织结构, 包括单体素内交叉的纤维^[37]. 该模型在跟随多发性硬化症和自身免疫性神经炎中有一定的应用^[38, 39]. 然而, DSI 模型的采样需要在 Q 空间下的笛卡尔网格上采集扩散信号, 采样方向的数量至少需要 512 个^[40], 采样时间成本相对较高. 此外, 施加的短脉冲往往会带来模糊、强干扰的数据结果.

3.1.2 Q-ball 成像方法 (QBI)

DSI 方法能够实现交叉纤维的方向估计, 但无法在临床中得到广泛的应用. 1999 年, Tuch^[41] 首次提出高角分辨率扫描采样, 基于非 Gauss 分布模型的假设描述纤维方向. 2003 年, Tuch 等^[29] 在这个采样数据基础上引入 Q 空间成像方法, 提出了 QBI 方法. QBI 方法仅在具有固定半径的单个 Q 壳上进行采样, 然后将高角分辨率采样信号用 Funk-Radon 变换^[42] (funk-radon transform, FRT) 进行重建, 其中 FRT 记为 $\wp$, 定义为

$$\wp[E(q)](u, q') = \int E(q) \delta(q^T u) \delta(|q| - q') dq, \quad (6)$$

其中, $\delta(\cdot)$ 为 Dirac 函数, q' 代表波矢量半径. 由于扩散信号的 FRT 近似于方向分布函数 (ODF), 故可以得到 ODF 和扩散信号的 FRT 关系:

$$\psi(u) = \frac{1}{Z} \wp_{q'}[E(q)], \quad (7)$$

Z 代表归一化参数. 通过式 (6) 和 (7) 可以得到 ODF 的表达式:

$$\psi(u) = 2\pi q' \int P(r, \theta, z) J_0(2\pi q' r) r dr d\theta dz, \quad (8)$$

其中, $P(r, \theta, z)$ 为 PDF 在柱坐标中的表示, $J_0(\cdot)$ 代表 0 阶 Bessel 函数.

QBI 方法的采样和重建在球体上进行, 相比于 DSI 方法, 在保证不影响扩散方向分布函数的准确性情况下, 节约了大量的采样时间. QBI 方法提出之后, Anderson^[43], Hess 等^[44], Descoteaux 等^[45] 引入了球谐函数估计扩散衰减信号, 并给出解析型的 QBI 方法, 使得 QBI 方法得到了广泛的应用. 然而, 对于 QBI 而言, ODF 是通过线性径向投影的方法计算的, 却忽略沿每个方向的体积元素变化. 这种计算方式导致球面分布与实际的 ODF 不同, 既没有归一化, 也没有很高的角度敏感性^[46]. 因此, 通常 QBI 得到的 ODF 需要后处理, 比如手动锐化. 客观来讲, QBI 方法的这一不足也影响着该方法的纤维角度分辨能力.

3.2 模型依赖方法 (model-based methods)

不同于 Q 空间成像, 模型依赖方法是在假设水分子扩散服从扩散分布模型 (Gauss 分布或非 Gauss 分布) 的基础上进行微结构模型重构. 在高角度分辨率采样数据下, 利用更加复杂的数学模型成为解决 DTI 模型缺陷的一种有效手段. 下面将重点介绍目前常用的几种方法.

3.2.1 球谐函数 (SH)

2002 年, Frank^[31] 提出基于群论的方法来表征表观扩散系数的形状, 根据球面谐波能够形成一个完整正交基的性质^[47], 引入了用球谐函数描述表观扩散系数 $D(g)$ 的方法. 球谐函数能在球体上形成一组正交基, 任何球面上的函数都可以表示为球谐函数的线性组合. 因此, 表观扩散系数 $D(g)$ 可以表示成一组球谐基的加权和:

$$D(g) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l a_{lm} Y_{lm}(g), \quad (9)$$

其中, a_{lm} 代表球谐基 $Y_{lm}(g)$ 的系数, 项数 m 与阶数 l 有关, 满足 $-l \leq m \leq l$. 由于球谐基远远大于体素中纤维束的个数, 故能够充分表征体素内的纤维方向; 梯度方向 $g = [g_1, g_2, g_3]^T$ 可以用极角 θ 和方位角 ϕ 表示:

$$g = \begin{pmatrix} g_1 \\ g_2 \\ g_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sin \theta \cos \phi \\ \sin \theta \sin \phi \\ \cos \phi \end{pmatrix}. \quad (10)$$

球谐基 $Y_{lm}(g)$ 的表达式如下:

$$Y_{lm}(\theta, \varphi) = (i)^{m+|m|} \sqrt{\frac{(2l+1)(l-|m|)!}{4\pi(l+|m|)!}} P_l^m(\cos \theta) e^{im\varphi}, \quad (11)$$

其中, $P_l^m(\cdot)$ 代表 Legendre 多项式.

球谐函数方法依据表观扩散系数的角度依赖性来描述纤维的方向, 在没有先验假设的情况下分析体素复杂的结构, 不依赖于假定的扩散模型, 能充分表征体素内多个纤维方向的情况. 然而, 有研究表明, 通过表观扩散系数估计的模型表征非 Gauss 扩散存在一定的局限性^[48, 49].

3.2.2 多张量模型 (MTM)

通过混合多个 Gauss 扩散而得到的多张量模型是解决多纤维描述的初始方法之一. 多张量模型最初由 Tuch 等^[25] 提出, 该方法的衰减信号强度可以表示为 m 个 Gauss 扩散信号的加权和:

$$E(g) = \sum_{j=1}^m w_j \exp(-b D_j(g)), \quad (12)$$

w_j 是表观扩散系数 $D_j(g) = g^T D_j g$ 对应的体积分数, 满足 $\sum_{j=1}^m w_j = 1$; D_j 为二阶张量矩阵.

多张量模型的计算是一个非线性优化问题. 计算模型的方法通常使用梯度下降算法^[25, 50, 51]. 但是求解过程中需要借助先验知识, 即体素内纤维束的个数, 且在先验知识与实际最优解接近的情况下才能使得模型结果最优. 另一种求解方法是通过大量的随机采样, 选取最高概率的解求得最优^[52, 53], 但是这种方法增加了运算成本. 虽然如此, 多张量模型能够在交叉纤维方向的估计中表现出较高的准确性.

3.2.3 高阶张量模型 (HOT)

高阶张量模型作为二阶张量模型的拓展由 Özarslan 等^[33] 在 2003 年提出. 最近, Weldelessie 等^[54] 将 $D(g)$ 用 Descartes 张量进行表示, 并给出完整的数学描述. l 阶的 Descartes 高阶张量可以表

示为一个半正定多项式

$$D(g) = \sum_{r=0}^l \sum_{s=0}^{l-r} d_{rs} g_1^r g_2^s g_3^{l-r-s}, \quad (13)$$

其中, d_{rs} 为张量系数, $g = [g_1, g_2, g_3]^T$ 代表梯度在单位向量 x, y, z 上的值. 式 (13) 可以简化为

$$D(g) = \sum_{j=1}^m w_j f_j(g), \quad (14)$$

其中 w_j 代表非负加权系数; 这里的基函数为 $f_j(g) = g_1^r g_2^s g_3^{l-r-s}$, 其中系数 j 和 l, r, s 的关系为

$$j = r \left(l - \frac{r-3}{2} \right) + s + 1, \quad (15)$$

项数 m 与阶数 l 有关, 满足 $m \leq (l+1)(l+2)/2$.

由于是简单的多项式, 高阶张量模型易于计算出局部最大值^[55~57]. 另外, 高阶张量描述复杂纤维结构的能力依赖于阶数的高低. 阶数越高, 其识别纤维交叉的能力越强, 即角度分辨率越高. 但是, 常用基于高阶张量的纤维方向估计算法在高于 4 阶情况下, 已经难以取得期望效果, 限制了高阶张量算法的进一步应用.

3.2.4 球面去卷积模型 (SD)

2004 年 Tournier 等^[34] 首次提出了一种球面去卷积模型, 该模型假设大脑所有白质纤维束拥有相同的扩散特性, 每根纤维相互独立且可以被单独测量, 用一个对称的信号响应函数来表示一根纤维上的扩散加权信号衰减. 对于一个拥有多纤维方向的体素来说, 其整体扩散加权信号衰减可以看作是各个纤维方向上的信号响应函数的总和, 也就是信号响应函数与单位球面上纤维方向分布函数的卷积. 因此, 这种模型能够通过去卷积的方式直接估计体素内的纤维方向分布, 而不需要任何的先验信息. 这些模型可以用一个统一的框架表示^[58]:

$$S(g)/S_0 = \int R(g, v) F(v) dv, \quad (16)$$

式中, $R(g, v)$ 是响应函数, $F(v)$ 是纤维方向分布函数 (fiber orientation distribution function, fODF), 这里的 v 为单位向量, 它由单位球面平均离散化得到. 这个公式所表示的是在扩散梯度脉冲时间内测得的信号衰减强度 $S(g)/S_0$ 是响应函数和 fODF 的卷积. 对于存在多个不同纤维方向的情况, fODF 是沿着各个纤维方向的 Dirac 函数与纤维体积分数的加权和. 同时, 这里的纤维方向分布函数 $F(v)$ 通过一组正交基 (比如球谐函数) 表示纤维方向分布来表示, $F(v) = \sum_{k=1}^K w_k F_k(v)$. 公式中的具体表示形式在每个模型中都各有不同, 具体形式见表 1^[58].

3.3 模型求解 (model solution)

球面去卷积模型以线性的方式去求解, 即通过多项式系数的能量函数最小化:

$$E = \sum_{i=1}^n \left(S(g_i)/S_0 - \sum_{j=1}^m w_j \int R(g, v) F_j(v) dv \right)^2, \quad (17)$$

上式的系数求解可以描述成如下的逆问题:

$$y = Aw + \xi, \quad (18)$$

表 1 去卷积框架列表
Table 1 List of deconvolution framework

Method	$F(v)$	$R(g, v)$
Basser et al. [3]	$\delta(D; D_0)$	$e^{-g^T D g}$
Tuch et al. [29]	$w_k \delta(D; D_k)$	$e^{-g^T D g}$
Tournier et al. [6, 34]	$a_{lm} Y_{lm}$	$e^{-(gv)^2}$
Anderson [43]	$a_{lm} Y_{lm}$	$e^{-g^T D_\lambda^v g}$
Alexander [59]	$w_k e^{-\frac{\arccos(v \cdot v_k)^2}{\sigma^2}}$	$e^{-g^T D g}$
Jian et al. [60]	$w_k \gamma_{p, D_\lambda^v k}$	$e^{-g^T D g}$
Ramirez-Manzanareas et al. [61]	$w_k \delta(v; v_k)$	$e^{-g^T D_\lambda^v g}$

其中 A 是一个 $n \times m$ 的矩阵, $A_{ij} = \int R(g_i, v) F_j(v) dv$; w 是 m 个元素组成的向量, 作为待求的系数; y 代表 $S(g_i)/S_0$, 而 ξ 代表噪声. 在求解过程中, 由于信号噪声的干扰或是过完备基而形成假阳性纤维方向分布以及欠定方程组会使得结果无法准确的表征纤维方向 [59]. 因此, 研究者在去卷积模型的基础上开始寻找一种稳定而准确的求解方法.

假设没有噪声的情况下, 去卷积模型的求解是一个线性系统模型 $Aw = y$ 的计算过程. 最原始的求解方式是通过最小二乘法进行求解 [34]:

$$\min_w \|Aw - s\|_2^2. \quad (19)$$

由于 DMRI 数据的梯度数量有限, 方程的求解是一个病态逆问题. Tournier 等 [34] 为了降低干扰, 采用了低通滤波的方法对信号进行预处理. 虽然这个方法能够消除去卷积对噪声的敏感性, 却也降低了球面去卷积模型的角度分辨率. 为了得到模型的非负解, 同时不影响角度分辨率, Tournier 等 [6] 提出了约束球面去卷积模型, 用 Tikhonov 正则化的方法 [62] 去约束模型的解, 这种方法也被称为阻尼最小二乘法. 在 Tikhonov 的框架下, 优化模型如下:

$$\min_w (\|Aw - s\|_2^2 + \alpha \|Tw\|^2), \quad (20)$$

α 代表正则化参数, 而 T 代表正则化算子. 模型约束能力的强弱往往取决于参数 α 的选择. 但是, 过高或是过低的正则化参数可能会造成欠正则化或是过正则化. 为了得到最优正则化参数, Sakaie 等 [63] 提出将阻尼最小二乘法整合到广义交叉验证 [64] 中, 去选择最优的正则化参数. 然而, 广义交叉验证方法只是对结果的逼近, 存在噪声的情况下, 需要更多的数据量进行处理才能得到稳定的最优解. Jian 等 [58] 尝试将非负最小二乘法应用在去卷积模型的求解中,

$$\min_w \|Aw - s\|^2 \quad \text{s.t. } w \geq 0. \quad (21)$$

非负最小二乘法这种优化算法在准确性和稳定性方面, 优于之前的几种方法, 包括阻尼最小二乘法、带有 GCV 的 Tikhonov 正则化. 但当对 w 过度施加非负性约束时, 线性组合将仅限于凸组合.

3.3.1 稀疏约束模型 (sparsity constraints model)

考虑到纤维方向是稀疏的, 研究者试图将欠采样信号通过稀疏表示以得到更精确的纤维方向估计, 即

$$\min_w \|Aw - s\|_2^2 \quad \text{s.t. } \|w\|_0 \leq \varepsilon, \quad (22)$$

这里的 ε 是一个可调整的参数. 然而, 对 L_0 范数稀疏问题的求解是一个非线性多项式的难题. 因此, 通常把 L_1 范数代替 L_0 范数用作稀疏项的表示,

$$\min_w (\|Aw - s\|_2^2 + \beta \|w\|_1), \quad (23)$$

系数 β 控制稀疏约束的强弱. 随着压缩感知理论的发展, 研究者在该理论框架下通过对纤维方向分布 (fiber orientation distribution, FOD) 的稀疏表示来估计纤维的方向^[65]. 如 Merlet 等^[66] 和 Rathi 等^[67] 将压缩感知理论着重应用于平均传播算子的处理. Tournier 提出的约束球面去卷积模型也算一种弱稀疏约束 (式 (21)). 2012 年, Landman 等^[68] 在球面谐波的系数施加了 L_1 范数惩罚, 临床数据能够快速而准确地估计出纤维方向. 相比于 QBI 模型需要更复杂的图像数据, Landman 提出的模型在临床应用中更具有优势. 2013 年, Daducci 等^[69] 在分布函数的系数求解中引入了 L_0 范数惩罚, 然后加入 Candès 等^[70] 重加权 L_1 范数方法进行近似. 上述的约束是在系数域上的稀疏来保证 FOD 的稀疏; 另外, 单纯的 L_1 范数稀疏约束的求解结果并不稳定. 基于这两方面的不足, Feng 等^[71] 在 2015 年提出了新的稀疏高阶张量模型. 这种模型的约束直接施加在 FOD 上, 同时通过组合 L_1 范数的稀疏效应和 L_2 规范的稳定效应来近似 FOD 的 L_0 范数稀疏:

$$\min_w \{ \|Aw - s\|_2^2 + \lambda (\alpha \|\Phi F(v)\|_1 + (1 - \alpha) \|\psi F(v)\|_2^2) \}, \quad (24)$$

其中, 参数 λ 用作平衡稀疏约束项, Φ 和 ψ 分别代表 L_1 和 L_2 范数的权重, 参数 α 控制着 L_1 和 L_2 范数的平衡. 从研究中看到^[71, 72], 稀疏优化算法运用在去卷积模型中, 能够保证 FOD 的稀疏性. 再和 L_2 范数有效地结合后能够得到相对稳定的 FOD 信号. 然而, 以上的稀疏优化方法针对的只是一个“离散”的体素, 假设体素之间是相互独立的, 这会造成一个体素的 FOD 由于噪声的影响而与周围的体素差别较大却无法修正的结果, 降低了可信度.

3.3.2 空间约束模型 (spatial constraints model)

上述算法都是针对单体素的 FOD 估计, 没有考虑到邻域信号之间的联系. 空间约束模型的思想是利用不同体素之间的相关性. Wiest-Daessle 等^[73] 和 Tristán-Vega 等^[74] 等针对解耦问题提出一种扩散数据的全局去噪. Michailovich 等^[75] 和 Daducci 等^[76] 等使用最小化扩散图像的总变差 (total variation) 半范数^[77] 的方法作为全局的策略, 然而这些并没有直接应用的去卷积模型中. 因此, Wu 等^[78] 在 FOD 的估计中引入了空间约束模型, 将一个体素的领域体素作为其空间信息进行约束

$$\min_{w \geq 0} \left\{ \|Aw - s\|_2^2 + \beta_1 \sum_{k=1}^{\rho} \|M(w_k - \bar{w}_{s_k})\|_2 \right\}, \quad (25)$$

其中, β_1 代表权重算子; $M = \sum f(v)$ 表示为白质区域中基函数的径向和, 这里 $f(v)$ 代表基函数, $\bar{w}_{s_k}$ 代表周围体素的系数信息,

$$\bar{w}_{s_k} = \frac{1}{H} \sum_{j \in |H|, j \neq k} w_j, \quad (26)$$

周围体素通常为当前体素的 26 个邻域体素. Auría 等^[79] 将稀疏约束和空间约束进行融合, 使得保证 FOD 稀疏的同时也考虑到了体素之间纤维方向的相关性.

4 实验对比分析

4.1 模拟数据

本实验使用 7 种模型进行对比: 扩散张量成像模型 (DTI)、恒定立体角内重建 Q-ball 的成像模型^[46] (CSA-QBI)、对称正半定 Descartes 张量纤维方向分布模型^[54] (CT-FOD)、球面去卷积模型 (SD)、约束球面去卷积模型^[80] (RC-CSD)、稀疏去卷积模型^[71] (Sparse-SD) 和基于全局空间约束的去卷积模型^[78] (Spatial-SD). 其中, CSA-QBI 属于 Q 空间成像方法, CT-FOD 属于高阶张量成像方法, 模型参数均考虑代码提供者的默认参数.

模拟数据的衰减信号是依据多张量模型合成的^[81], 公式如下:

$$S = S_0 \sum_{j=1}^k \kappa_j e^{-b g^T d_j g} + \xi, \quad (27)$$

式 (27) 中, k 代表纤维的个数, ξ 代表噪声, κ 代表系数, 满足 $\sum_{j=1}^k \kappa_j = 1$; d_j 是第 j 个纤维的扩散张量, 噪声通常为标准偏差为 $1/\sigma$ 的 Rician 噪声, 记信噪比 (signal to noise ratio, SNR) 为 σ . 本实验使用的模拟信号信噪比为 $\text{SNR} = 40$.

在第 1 个实验中, 对比了 DTI, CSA-QBI, CT-FOD, SD, RC-CSD, Sparse-SD 和 Spatial-SD 在相同 SNR 不同纤维交叉角度下的角度分辨能力. 图 1 显示在 $b = 3000 \text{ s/mm}^2$, 梯度为 81 个均匀分布在半球面上的模拟数据. 从图 1 可以看出, DTI 只能表示出一个方向, 方向大致在两条实际纤维方向的角平分线处. 另外, 对于 90° 交叉纤维的信号, DTI 的 FOD 呈现椭球状, 无法估计出极值方向. 在这种信号下, 利用 CSA-QBI, CT-FOD, CSD, Sparse-SD, Spatial-SD 去估计能够很好地解决无法识别体素内纤维垂直交叉的问题. 相比 CSA-QBI 和 CT-FOD, 有约束的球面去卷积表现出更加尖锐的 FOD, 能够识别的纤维方向最小角也更低, 估计的方向更加准确. 另外, 用简单的 SD 估计有噪声的信号, FOD 存在着较多的伪峰, 无法估计出准确的纤维方向. RC-CSD, Sparse-SD, Spatial-SD 能表示出更加准确的方向. 值得注意的是, Sparse-SD 和 Spatial-SD 在 25° 时候仍旧能够分辨出两个纤维方向, 而 RC-CSD, CSA-QBI 和 CT-FOD 角度分辨率估计在 $30^\circ \sim 40^\circ$ 之间. 为了得到更准确的结果, 在实验 2 和 3 中分别用角度分辨率指标和角度误差指标对各个模型进行评估.

实验 2 中, 改变模型阶数和数据的 b 值对各模型的角度分辨率进行定量分析. 比较 CSA-QBI, CT-FOD, RC-CSD, Sparse-SD 和 Spatial-SD 在不同阶数下的角度分辨率 (DTI 只能分辨一个纤维方向, SD 伪峰过多, 因此这两种模型无法在本实验中进行比较). 角度分辨率的标准为能检测到的峰值和实际纤维方向误差不超过 5° . 图 2 中 Sparse-SD 和 Spatial-SD 在 $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ 时, 相对于 RC-CSD 和 CSA-QBI 角分辨率的提升有 20° , 相比 CT-FOD 提升有 25° . Spatial-SD 在不同 b 值下, 有更加稳定的结果和更高的角度分辨率. 另一方面, 随着阶数的提高模型的角度分辨率能力也会增加. 值得注意的是, CSA-QBI 在 $b = 5000 \text{ s/mm}^2$ 、阶数 $l = 8$ 处有个拐点, 这可能是由于 CSA-QBI 在 8 阶以后模型不稳定造成的. 另外, 随着阶数的增加, CSA-QBI 角度分辨能力增加最明显, 其他 3 个模型的角度分辨能力也呈现不同程度的增加, 而 Spatial-SD 没有很大变化.

实验 3 比较了各模型 FOD 的角度误差, 计算公式为

$$\alpha = (180/\pi) \arccos(\gamma, \hat{\gamma}), \quad (28)$$

其中, α 代表误差角度, $\hat{\gamma}$ 代表估计的纤维方向, γ 代表实际的纤维方向. 在计算过程中, 当实际的纤维方向和估计的纤维方向夹角大于 15° 时, 记为无效的纤维方向. 模拟数据的分叉角度从 20° 到 90° , 间

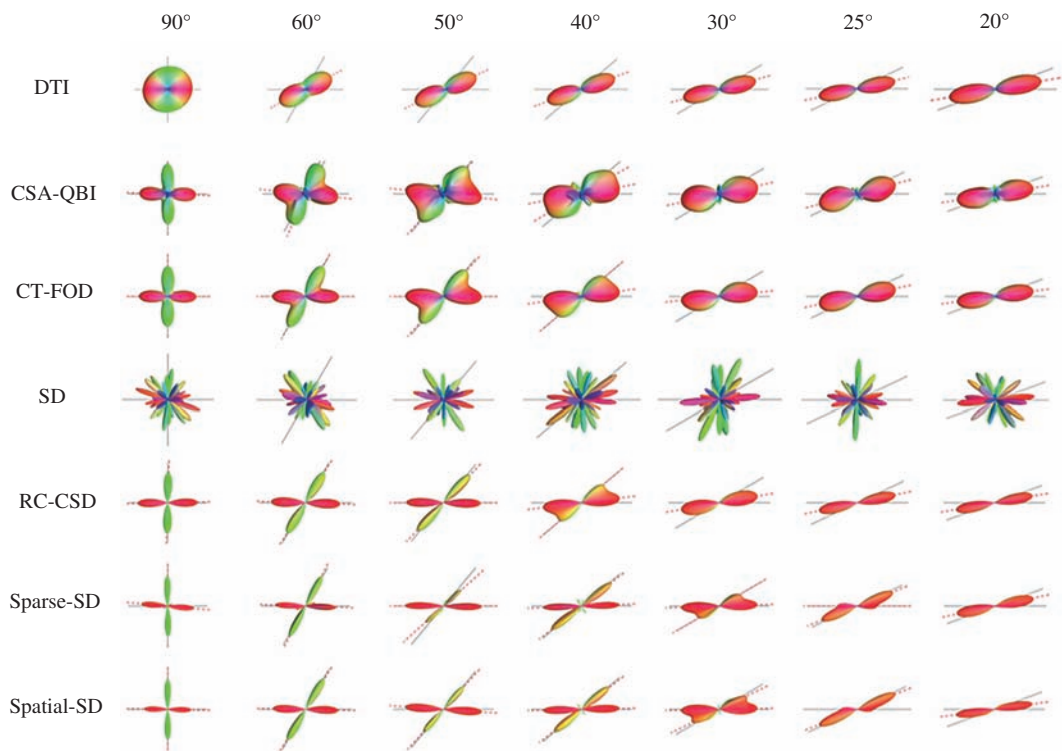


图 1 (网络版彩图) 单体素模型 FOD 比较. DTI, CSA-QBI, CT-FOD, SD, RC-CSD, Sparse-SD 和 Spatial-SD 在 b 值为 3000 s/mm^2 , 梯度为 81, $\text{SNR} = 40$ 的模拟数据下进行比较. 每个 FOD 图像按照 RGB 的颜色编码方式对 FOD 进行着色; 另外, 灰色直线代表的实际的纤维方向, 红色的虚线代表 FOD 的局部最优值. 最上层的数字代表着体素内实际的纤维交叉角度

Figure 1 (Color online) FOD comparison at single voxel model. Comparison of the results for the reconstructed FOD obtained using DTI, CSA-QBI, CT-FOD, SD, RC-CSD, Sparse-SD and spatial-SD, synthetic data with parameters $b = 3000 \text{ s/mm}^2$, 81 DW directions, and $\text{SNR} = 40$. Each image is colored by RGB. In addition, the grey line represents the actual fiber direction, the red dotted line represents the local optimum of the FOD. The uppermost layer represents the actual fiber intersection angle within the voxel

隔为 10° , 阶数分别为 $l = 8, 10$ 和 12 , $\text{SNR} = 40$, 角度误差结果如图 3 所示. 角度误差从图 3 中可以看出, 在大于 50° 情况下, 各模型都有较低的误差 (小于 5°). RC-CSD 相比其他模型, 在 3 个不同阶数下角度误差相对较低. 其次, Spatial-SD 在每个角度的估计误差都相对稳定. 在纤维交叉角度为 20° 时, 5 个模型都表现出一样的误差, 是由于 5 个模型均无法区分小于 20° 的纤维交叉角, 使得最后的误差值保持一致.

4.2 ISBI 模拟数据

第 2 个模拟数据集来自 2013 年国际生物医学影像会重建挑战赛的开源软件库¹⁾. 该数据集的纤维形状包括 $20^\circ \sim 90^\circ$ 之间的分叉、吻接和交叉结构. 数据集包含 64 个梯度方向, b 值为 3000 s/mm^2 , 以及 $\text{SNR} = 10$, $\text{SNR} = 20$, $\text{SNR} = 30$ 3 种不同的信噪比.

实验把 7 种模型分别对 $\text{SNR} = 20$ 的 ISBI 模拟数据进行重构, 重建 FOD 的结果如图 4 和 5. 我们观察到 DTI, CT-FOD 和 CSA-QBI 在图中黄色区域很难把分叉的纤维方向分辨出来, 甚至在 CSA-

1) <http://hardi.ep.ch/static/events/2013-ISBI>.

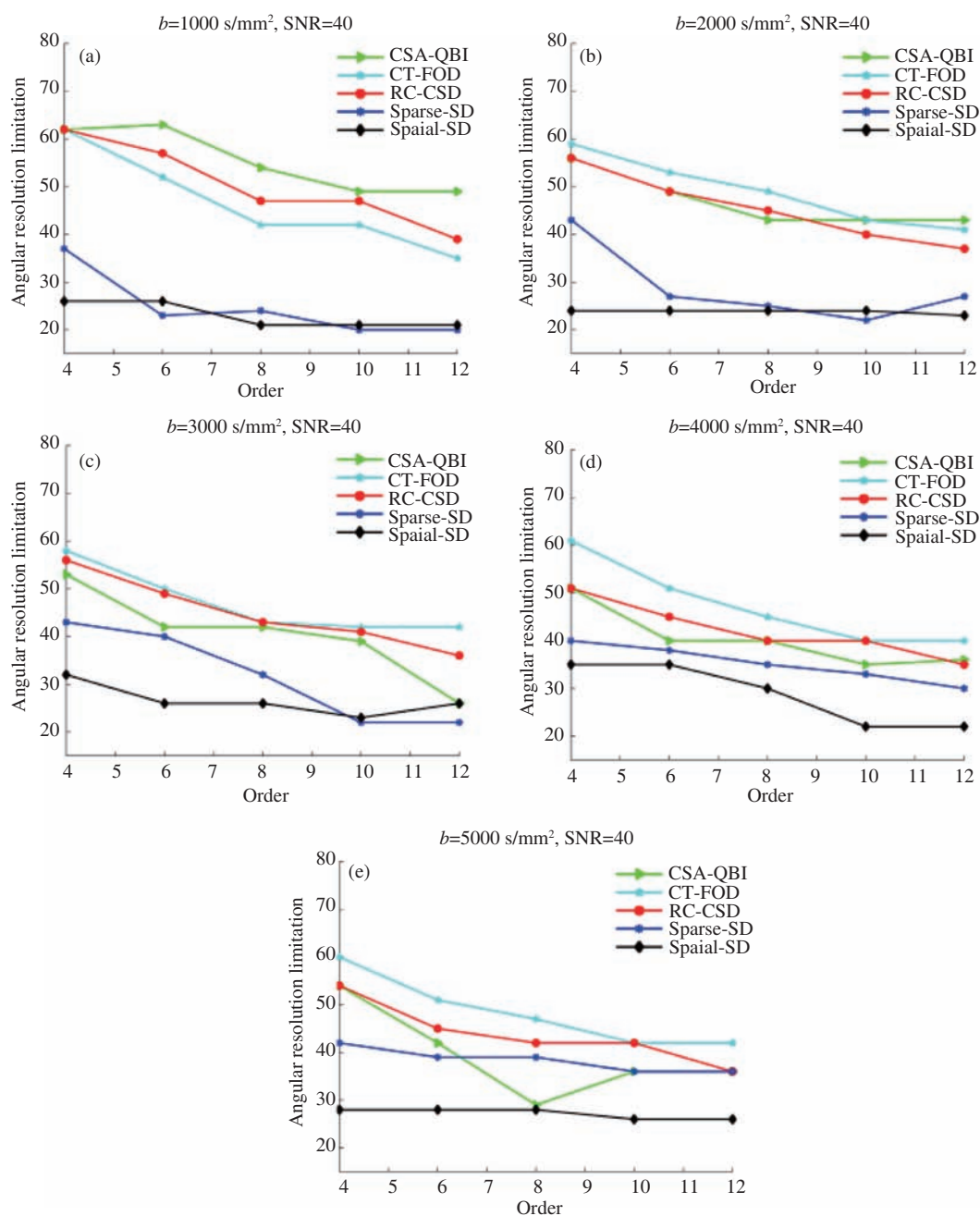


图 2 (网络版彩图) 角度分辨率比较结果. 使用了 5 种不同的 b 值进行比较, 分别为 (a) $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, (b) $b = 2000 \text{ s/mm}^2$, (c) $b = 3000 \text{ s/mm}^2$, (d) $b = 4000 \text{ s/mm}^2$, (e) $b = 5000 \text{ s/mm}^2$, 每个折线图的标题都注明了使用数据的 b 值大小; y 轴代表最小角度分辨率, x 轴代表模型阶数. 每个折线所代表的模型在图的右上角标出

Figure 2 (Color online) Comparison of angular resolution limitation. Using 5 different b value for comparison, (a) $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, (b) $b = 2000 \text{ s/mm}^2$, (c) $b = 3000 \text{ s/mm}^2$, (d) $b = 4000 \text{ s/mm}^2$, (e) $b = 5000 \text{ s/mm}^2$, respectively. Each graph indicates the size of the b -value of the data used; the y -axis represents the minimum angular resolution and the x -axis represents the model order. The model represented by each polyline is indicated in the upper right corner of the graph

QBI 的结果中出现了较多的伪峰. 而球面去卷积模型的优化方法中, RC-CSD, Sparse-SD 和 Spatial-SD 可以把一些交叉部分表示出来, 但是, RC-CSD 和 Sparse-SD 可能受到角度分辨率的限制在一些角纤

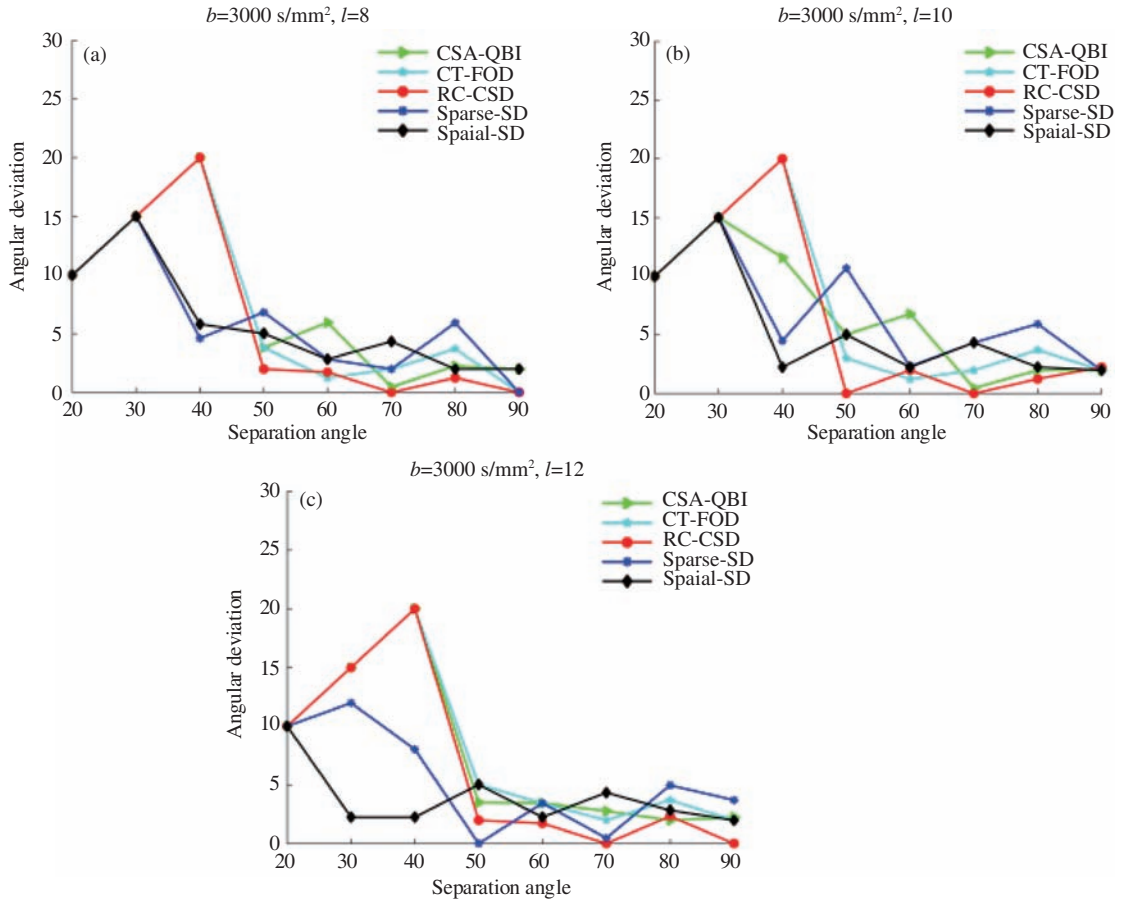


图 3 (网络版彩图) 纤维角度误差比较结果. 使用了不同模型阶数进行比较, 阶数分别为 (a) $l = 8$, (b) $l = 10$, (c) $l = 12$; 数据的 b 值设置为 3000 s/mm^2

Figure 3 (Color online) Comparison of fiber detection accuracy. Using different orders for comparison, the orders are (a) $l = 8$, (b) $l = 10$, (c) $l = 12$, respectively; the b value of the data is set to 3000 s/mm^2

维交叉角度较小的体素中只能表示出一个方向.

为了更加直观地比较各个模型在 ISBI 模拟数据下的优劣, 在交叉纤维情况下, 按照如下两个标准进行量化评估: (1) 误差对角度分辨率的影响, (2) 过估计和欠估计的纤维数量. 为此, 计算 3 种不同信噪比下各个模型的量化指标, 包括平均角度误差 (average angular error, AAE) 和平均错误方向概率 (average probability of false direction, APFD) [76, 82, 83]. AAE 的计算公式如下:

$$\text{AAE} = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{x \in \Omega} \sum_{h=1}^{n_p} |\arccos(\gamma_x, \hat{\gamma}_x)|, \quad (29)$$

其中, Ω 代表计算角度误差的区域体素的个数, n_p 代表估计纤维的个数, γ_x 和 $\hat{\gamma}_x$ 分别代表第 x 个体素的估计纤维方向和实际纤维方向. APFD 包含两个值, 方向的假阳性 N^+ 和假阴性 N^- , 计算公式如下:

$$N^+ = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{x \in \Omega} |M_x^+ - \hat{M}_x|, \quad N^- = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{x \in \Omega} |\hat{M}_x - M_x^-|, \quad (30)$$

M_x^+ , M_x^- 表示为在区域 Ω 下模型过估计和欠估计的纤维数量, $\hat{M}_x$ 代表实际的纤维数量.

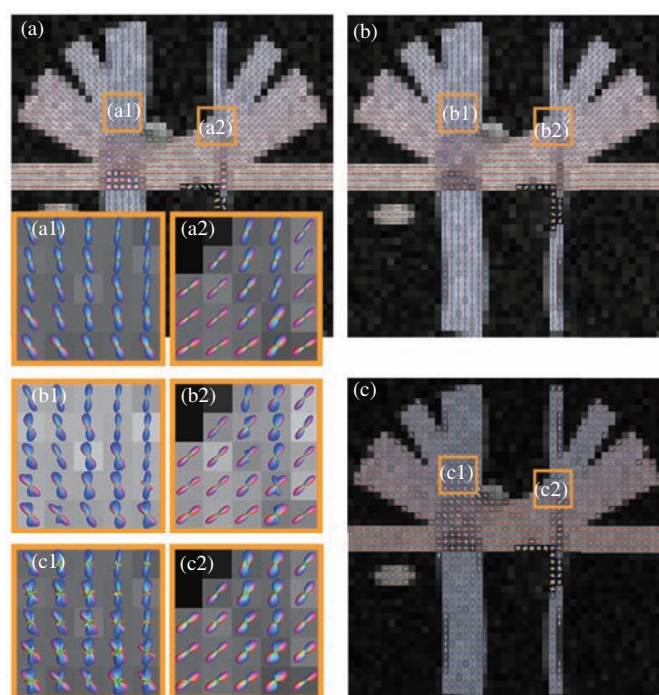


图4 (网络版彩图) ISBI 数据的纤维方向估计结果. (a) DTI; (b) CT-FOD; (c) CSA-QBI. 图中左下角分别对应黄色框, 并放大显示

Figure 4 (Color online) Fiber direction estimation results of ISBI data. (a) DTI; (b) CT-FOD; (c) CSA-QBI. The lower left corner of the figure corresponds to the yellow box, respectively

图6显示, 在不同SNR下, Spatial-SD具有最小的角度误差. 对于伪峰误差的估计, Spatial-SD结果最好(DTI只有一个峰值, 不能作为对比标准. SD伪峰过多, 同样也不能用作比较的标准). CSA-QBI和CT-FOD有相似的结果, 但是从整体上看CT-FOD的准确性比CSA-QBI更高一些. 而从优化算法的角度, Sparse-SD有最高的角度误差和假阳性以及较低的假阴性, Spatial-SD和RC-CSD在假阴性指标上相差不大.

4.3 实际人脑数据

实际人脑数据来自Stanford University数据库²⁾[84]. 数据的大脑切片大小为2 mm, 全脑体素为 $81 \times 106 \times 76$ 个, 梯度包含10个 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 和150个 $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ 方向均匀分布在半球面的扩散加权图像. 本实验将7种模型进行了对比, 结果在图7~10中显示.

图7~10分别比较了人脑不同区域7种模型的纤维结构估计结果. 从图7和9可以看到, DTI在交叉处呈椭圆状, 无法分辨出交叉的纤维, 而CSA-QBI和CT-FOD则能在分辨出交叉的纤维区域; 但单从CT-FOD和CSA-QBI相比, CT-FOD表现出更少的伪峰, 而CSA-QBI锐化程度更高. 图8的4个图像中对比可以发现, RC-CSD, Sparse-SD, Spatial-SD没有出现伪峰的问题, 而锐化程度也比CSA-QBI模型更高. 从图8每个模型的准确角度上来看, Spatial-SD由于考虑到了全局的信息而有更好的成像, 其他方法总是缺乏一些纤维方向的信息. 图9和10中在上颞回路(STG-WM)和中间回流白质区域(MTG-WM)各个模型的对比可以看出相同的结果.

2) <https://purl.stanford.edu/>.

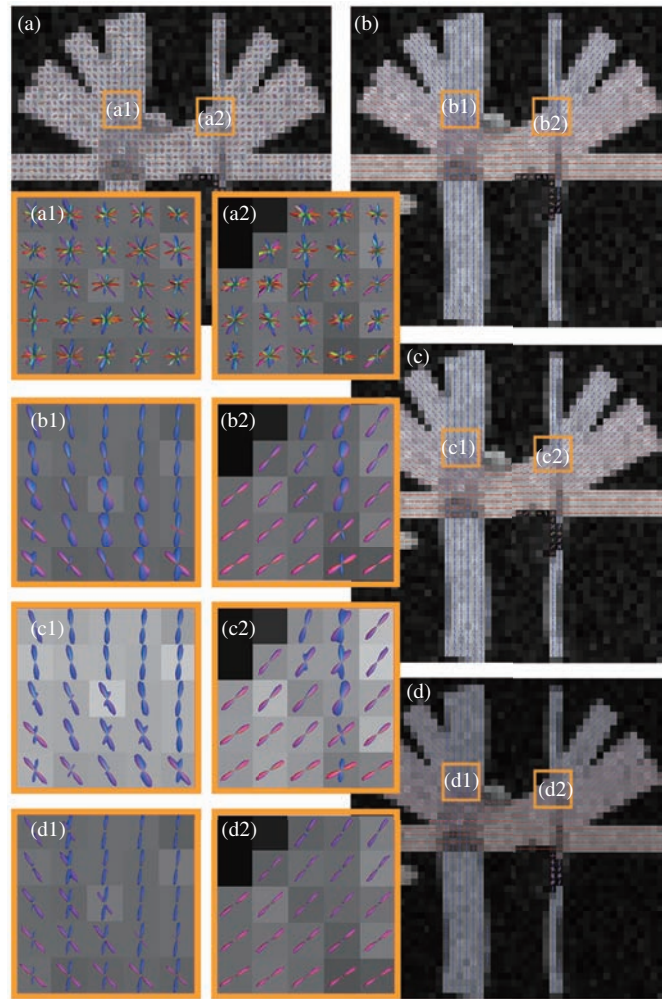


图 5 (网络版彩图) ISBI 数据的纤维方向估计结果. (a) SD; (b) RC-CSD; (c) Sparse-SD; (d) Spatial-SD. 同图 4 在同样的两个区域作了放大处理, 在图中的左下侧显示

Figure 5 (Color online) Fiber direction estimation results of ISBI data. (a) SD; (b) RC-CSD; (c) Sparse-SD; (d) Spatial-SD. The lower left corner of the figure corresponds to the yellow box, respectively

5 结论

为了克服 DTI 无法分辨交叉纤维的缺点, 研究者们提出了众多的 HARDI 成像方法, 纤维方向估计结果也越来越准确. 本文将纤维方向估计方法分为无模型和基于模型两大类进行讨论, 并介绍这两类中一些典型的方法及其它们优缺点. 其次, 本文着重介绍了现在广泛使用的球面去卷积模型, 并从其优化方法的发展脉络介绍了球面去卷积模型优化算法的进展. 最后, 通过实验的对比评估每个模型的优劣. 在单体素模拟数据的实验结果中, CSA-QBI, CT-FOD 和约束球面去卷积模型 (RC-CSD, Sparse-SD 和 Spatial-SD) 能够解决 DTI 无法分辨交叉纤维的情况. 而约束球面去卷积模型的角度分辨能力比 CSA-QBI 和 CT-FOD 更高. 从误差角度分析, RC-CSD 和 Spatial-SD 有更高的准确性, 而在交叉角度较大的纤维区域 RC-CSD 模型比 Spatial-SD 准确性更高. 从 ISBI 数据和实际人脑数据的结果显示, 空间约束模型在交叉角度较小的纤维束中的估计更有优势.

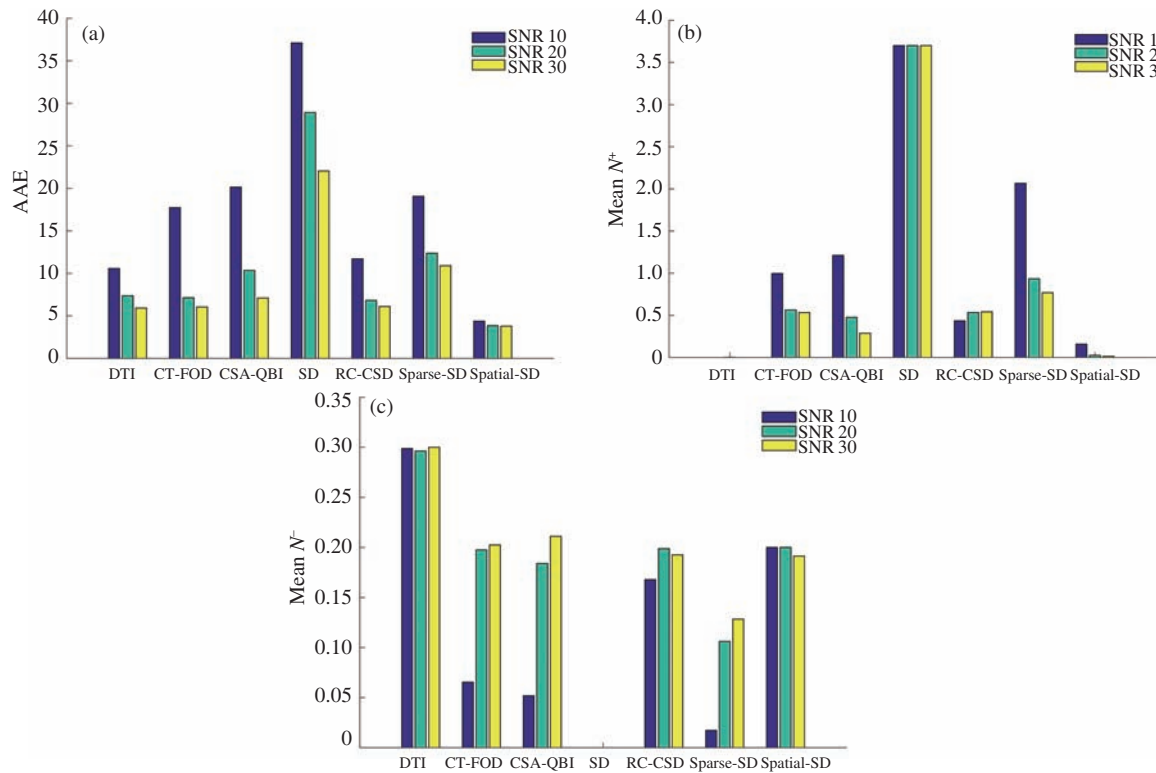


图 6 (网络版彩图) 重构准确度的量化结果. 7 种模型用 ISBI 数据进行建模, 计算 (a) AAE, (b) N^+ 和 (c) N^- 量化指标; 蓝色、绿色、黄色柱形图分别表示为 SNR = 10, SNR = 20, SNR = 30 的数据重构结果

Figure 6 (Color online) Quantification of the reconstruction accuracy. The results of 7 models in terms of (a) AAE, (b) N^+ and (c) N^- using ISBI data with SNR = 10, SNR = 20, SNR = 30, respectively

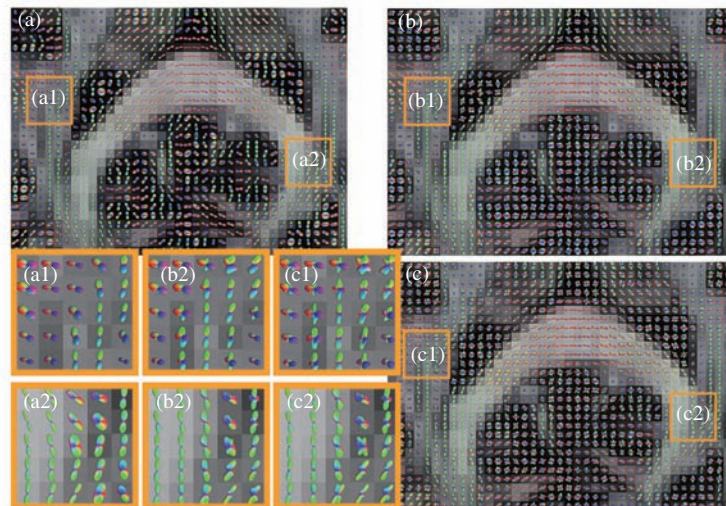


图 7 (网络版彩图) 丘脑后辐射区域成像结果. (a) DTI; (b) CT-FOD; (c) CSA-QBI. 图中左下角分别对应黄色框, 并放大显示

Figure 7 (Color online) Visualization of FOD reconstructed in the posterior thalamic radiation. (a) DTI; (b) CT-FOD; (c) CSA-QBI. The lower left corner of the figure corresponds to the yellow box

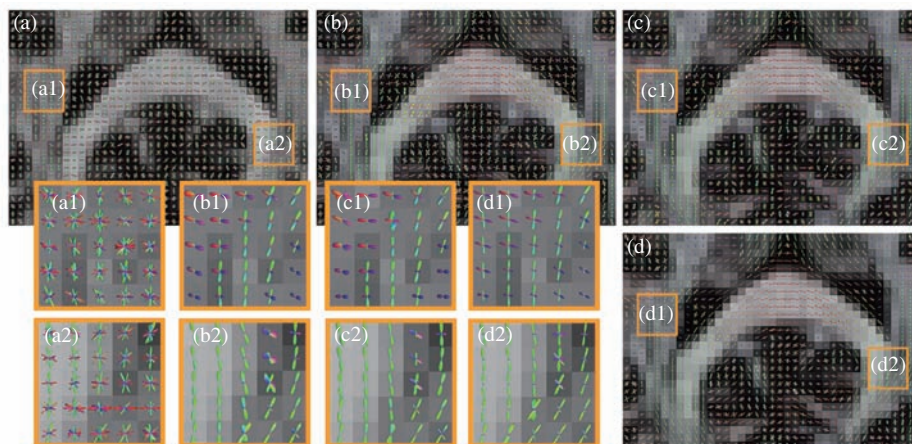


图 8 (网络版彩图) 丘脑后辐射区域成像结果. (a) SD; (b) RC-CSD; (c) Sparse-SD; (d) Spatial-SD. 同图 7 在同样的两个区域做了放大处理, 在图中的左下侧显示

Figure 8 (Color online) Visualization of FOD reconstructed in the posterior thalamic radiation. (a) SD; (b) RC-CSD; (c) Sparse-SD; (d) Spatial-SD. The lower left corner of the figure corresponds to the yellow box

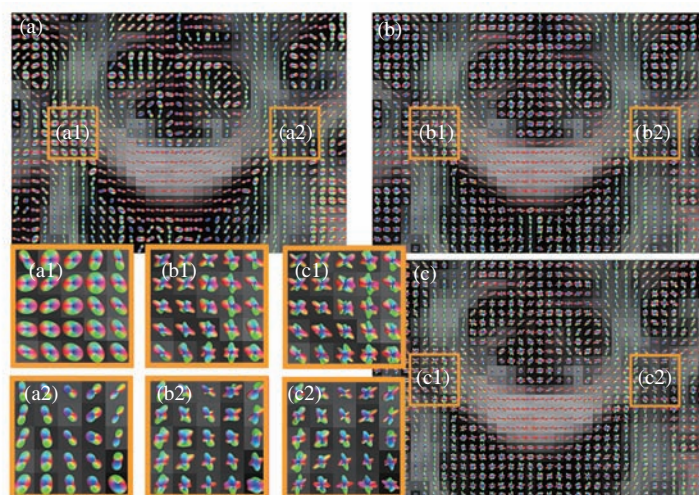


图 9 (网络版彩图) 上捏回路及中间回流白质区域成像结果. (a) DTI; (b) CT-FOD; (c) CSA-QBI. 图中左下角分别对应每个方法中两个黄色框, 并放大显示

Figure 9 (Color online) Visualization of FOD reconstructed in the superior temporal gyrus WM and the middle temporal gyrus WM. (a) DTI; (b) CT-FOD; (c) CSA-QBI. The lower left corner of the figure corresponds to the yellow box

从实验结果来看, HARDI 方法能够解决“交叉纤维问题”, 而准确性和角度分辨率能力上也在不断地提高. 其中, 约束球面去卷积模型是目前 HARDI 方法中使用最广泛、纤维方向估计准确性较高的方法. 这归结于优化算法更易在球面去卷积模型上实现, 比如针对病态逆问题提出的 L_2 正则化约束模型、为了节约数据采样成本而提出的 L_1 系数约束或 L_0 和 L_1 范数稀疏约束模型、考虑到纤维空间连续的空间约束模型. 此外, 在这些方法中, 空间约束模型是目前为止最有力的优化方法. 然而, 由于 FOD 的对称性, 使得纤维方向估计在纤维交叉处存在偏差导致纤维跟踪丢失方向而终止. 虽然, 空间约束模型能从纤维连续的角度对估计方向进行修正, 却不能从根本上解决问题. 因此, 非对称

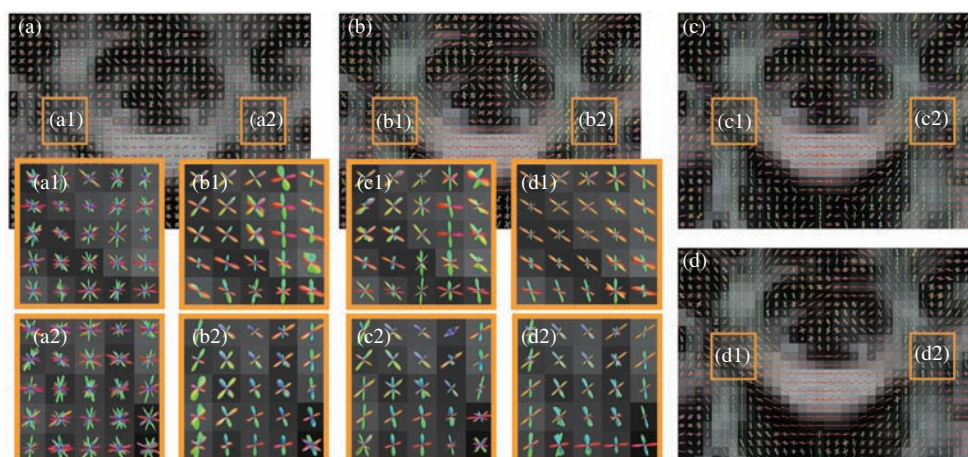


图 10 (网络版彩图) 上捏回路及中间回流白质区域成像结果. (a) SD; (b) RC-CSD; (c) Sparse-SD; (d) Spatial-SD. 同图 9 在同样的两个区域做了放大处理, 在图中的左下侧显示

Figure 10 (Color online) Visualization of FOD reconstructed in the superior temporal gyrus WM and the middle temporal gyrus WM. (a) SD; (b) RC-CSD; (c) Sparse-SD; (d) Spatial-SD. The lower left corner of the figure corresponds to the yellow box

FOD 方法的研究称为研究者关注的领域. 另外, HARDI 方法中属于无模型这一类的主要有 QBI 模型、CSA-QBI 模型等方法. 但是, 这些模型方法在纤维方向的角分辨率较低. 因此, 把无模型方法与去卷积相结合, 融合各自的优点也是研究者关注的领域.

2015 年, Hinton 等^[85] 在 *Nature* 上发表了一篇深度学习的论文后, 深度学习逐渐被人们所重视, 并在各个领域都有深度学习的应用. 而也有很多深度学习的方法应用于图像处理^[86~88], 应用在医学图像领域中^[89~92]. 同样的, 将深度学习方法应用在对 DMRI 数据信号的重建或是对去卷积模型的优化上是一个很有前景^[93,94], 也有研究意义的方向. 对于模型重构中出现的计算效率慢, 拟合过程不稳定, 去卷积计算中出现的病态问题可能会有很好的解决途径. 另一方面, 对于纤维方向的测量结果是对称的, 而体素内纤维取向的分布通常是不对称的. 因此, 不能通过将体素模型拟合到信号来区分不同的子体素图案, 例如交叉、扇形、弯曲等结构中, 而这种框架能得到更准确的纤维跟踪结果.

致谢 感谢 Dipy 库和 Angelos Barm poutis 提供用于计算模型的开源代码, 以及 Westin CF 在数据上的支持和方法上的指导. 本文是在浙江工业大学信息工程学院信息处理与自动化研究所以及浙江省嵌入式系统联合重点实验室的共同支持下完成的.

参考文献

- 1 Conturo T E, Lori N F, Cull T S, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 10422–10427
- 2 Bihan D L. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 469–480
- 3 Basser P J, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *BioPhys J*, 1994, 66: 259–267
- 4 Maier-Hein K H, Neher P F, Houde J C, et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun*, 2017, 8: 1349
- 5 Wedeen V J, Rosene D L, Wang R, et al. The geometric structure of the brain fiber pathways. *Science*, 2012, 335: 1628–1634

- 6 Tournier J D, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 2007, 35: 1459–1472
- 7 Cheng J, Deriche R, Jiang T Z, et al. Non-negative spherical deconvolution (NNSD) for estimation of fiber orientation distribution function in single-/multi-shell diffusion MRI. *NeuroImage*, 2014, 101: 750–764
- 8 Ugurlu D, Firat Z, Türe U, et al. Neighborhood resolved fiber orientation distributions (NRFOD) in automatic labeling of white matter fiber pathways. *Med Image Anal*, 2018, 46: 130–145
- 9 Rath Y, Michailovich O, Shenton M E, et al. Directional functions for orientation distribution estimation. *Med Image Anal*, 2009, 13: 432–444
- 10 Reisert M, Kellner E, Kiselev V G. About the geometry of asymmetric fiber orientation distributions. *IEEE Trans Med Imag*, 2012, 31: 1240–1249
- 11 Tran G, Shi Y G. Fiber orientation and compartment parameter estimation from multi-shell diffusion imaging. *IEEE Trans Med Imag*, 2015, 34: 2320–2332
- 12 Schultz T, Seidel H P. Estimating crossing fibers: a tensor decomposition approach. *IEEE Trans Visual Comput Graph*, 2008, 14: 1635–1642
- 13 Collard A, Bonnabel S, Phillips C, et al. Anisotropy preserving DTI processing. *Int J Comput Vis*, 2014, 107: 58–74
- 14 Feng Y J, Wang Z J, Zhang G J, et al. Global white matter tractography using swarm optimization. *J Image Graph*, 2012, 17: 1312–1318 [冯远静, 王哲进, 张贵军, 等. 全局脑白质纤维群智能跟踪算法. *中国图象图形学报*, 2012, 17: 1312–1318]
- 15 Wu Y, Feng Y J, Li F, et al. A novel fiber orientation distribution reconstruction method based on dictionary basis function framework. *Chinese J Biomedical Eng*, 2015, 34: 297–307 [吴烨, 冯远静, 李斐, 等. 基于字典基函数框架的纤维方向分布模型重建. *中国生物医学工程学报*, 2015, 34: 297–307]
- 16 Le B D, Mangin J F, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imag*, 2010, 13: 534–546
- 17 Wu Y, Xu Y Y, Feng Y J, et al. A new model-based spherical deconvolution method for multi-fiber reconstruction. In: *Proceedings of the 9th IEEE Conference on Industrial Electronics and Applications*, Hangzhou, 2014. 1456–1460
- 18 Basser P J, Mattiello J, Lebihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson Ser B*, 1994, 103: 247–254
- 19 Basser P J, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Medicine*, 2015, 44: 625–632
- 20 Mori S, Crain B J, Chacko V P, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2010, 45: 265–269
- 21 Kieseppä T, Eerola M, Mäntylä R, et al. Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *J Affect Disord*, 2010, 120: 240–244
- 22 Wang D F, Luo Y S, Mok V C T, et al. Tractography atlas-based spatial statistics: statistical analysis of diffusion tensor image along fiber pathways. *NeuroImage*, 2016, 125: 301–310
- 23 Alexander A L, Hasan K M, Lazar M, et al. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn Reson Med*, 2001, 45: 770–780
- 24 Jeurissen B, Leemans A, Tournier J D, et al. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34: 2747–2766
- 25 Tuch D S, Reese T G, Wiegell M R, et al. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med*, 2002, 48: 577–582
- 26 Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al. Axon physiology. *Physiol Rev*, 2011, 91: 555–602
- 27 Stejskal E O, Tanner J E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*, 1965, 42: 288–292
- 28 Behrens T E J, Berg H J, Jbabdi S, et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage*, 2007, 34: 144–155
- 29 Tuch D S, Reese T G, Wiegell M R, et al. Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron*, 2003, 40: 885–895

- 30 Tuch D S. Q-ball imaging. *Magn Reson Med*, 2004, 52: 1358–1372
- 31 Frank L R. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*, 2002, 47: 1083–1099
- 32 Liu C L, Bammer R, Acar B, et al. Characterizing non-Gaussian diffusion by using generalized diffusion tensors. *Magn Reson Med*, 2004, 51: 924–937
- 33 Özarslan E, Mareci T H. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med*, 2003, 50: 955–965
- 34 Tournier J D, Calamante F, Gadian D G, et al. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 2004, 23: 1176–1185
- 35 Codd S L, Callaghan P T. Spin echo analysis of restricted diffusion under generalized gradient waveforms: planar, cylindrical, and spherical pores with wall relaxivity. *J Magn Reson*, 1999, 137: 358–372
- 36 Wedeen V J, Reese T G, Tuch D S, et al. Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with Fourier-transform diffusion MRI. In: *Proceedings of International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Denver, 2000
- 37 Lin C P, Wedeen V J, Chen J H, et al. Validation of diffusion spectrum magnetic resonance imaging with manganese-enhanced rat optic tracts and ex vivo phantoms. *NeuroImage*, 2003, 19: 482–495
- 38 Assaf Y, Ben-Bashat D, Chapman J, et al. High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI: application to multiple sclerosis. *Magn Reson Med*, 2002, 47: 115–126
- 39 Assaf Y, Kafri M, Shinar H, et al. Changes in axonal morphology in experimental autoimmune neuritis as studied by high b-value q-space (1)H and (2)H DQF diffusion magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*, 2002, 48: 71–81
- 40 Ozarslan E, Vemuri B C, Mareci T H. Fiber orientation mapping using generalized diffusion tensor imaging. In: *Proceedings of the 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro*, Arlington, 2004. 1036–1039
- 41 Tuch D S. High angular resolution diffusion imaging of the human brain. In: *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM*, Philadelphia, 1999
- 42 Funk P. Über eine geometrische anwendung der abelschen integralgleichung. *Math Ann*, 1915, 77: 129–135
- 43 Anderson A W. Measurement of fiber orientation distributions using high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med*, 2005, 54: 1194–1206
- 44 Hess C P, Mukherjee P, Han E T, et al. Q-ball reconstruction of multimodal fiber orientations using the spherical harmonic basis. *Magn Reson Med*, 2006, 56: 104–117
- 45 Descoteaux M, Angelino E, Fitzgibbons S, et al. Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magn Reson Med*, 2007, 58: 497–510
- 46 Aganj I, Lenglet C, Sapiro G, et al. Reconstruction of the orientation distribution function in single- and multiple-shell q-ball imaging within constant solid angle. *Magn Reson Med*, 2010, 64: 554–566
- 47 Johnston T W. Cartesian tensor scalar product and spherical harmonic expansions in Boltzmann's equation. *Phys Rev*, 1960, 120: 1103–1111
- 48 Liu C L, Bammer R, Moseley M E. Limitations of apparent diffusion coefficient-based models in characterizing non-gaussian diffusion. *Magn Reson Med*, 2005, 54: 419–428
- 49 Tournier J D, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med*, 2011, 65: 1532–1556
- 50 Parker G J M, Alexander D C. Probabilistic Monte Carlo based mapping of cerebral connections utilising whole-brain crossing fibre information. In: *Proceedings of Biennial International Conference on Information Processing in Medical Imaging*, Berlin, 2003. 684–695
- 51 Peled S, Friman O, Jolesz F, et al. Geometrically constrained two-tensor model for crossing tracts in DWI. *Magn Reson Imag*, 2006, 24: 1263–1270
- 52 Nedjati-Gilani S, Parker G, Alexander D C. Mapping the number of fibre orientations per voxel in diffusion MRI. In: *Proceedings of the 14th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Seattle, 2006

- 53 Kreher B W, Schneider J F, Mader I, et al. Multitensor approach for analysis and tracking of complex fiber configurations. *Magn Reson Med*, 2005, 54: 1216–1225
- 54 Welleslase Y T, Barmpoutis A, Atkins M S. Symmetric positive semi-definite Cartesian tensor fiber orientation distributions (CT-FOD). *Med Image Anal*, 2012, 16: 1121–1129
- 55 Barmpoutis A, Hwang M S, Howland D, et al. Regularized positive-definite fourth order tensor field estimation from DW-MRI. *NeuroImage*, 2009, 45: 153–162
- 56 Barmpoutis A, Vemuri B C. A unified framework for estimating diffusion tensors of any order with symmetric positive-definite constraints. In: *Proceedings of the 7th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, Rotterdam, 2010. 1385–1388
- 57 Ghosh A, Deriche R, Moakher M. Ternary quartic approach for positive 4th order diffusion tensors revisited. In: *Proceedings of the 6th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro*, Boston, 2009. 618–621
- 58 Jian B, Vemuri B C. A unified computational framework for deconvolution to reconstruct multiple fibers from diffusion weighted MRI. *IEEE Trans Med Imag*, 2007, 26: 1464–1471
- 59 Alexander D C. Maximum entropy spherical deconvolution for diffusion MRI. In: *Proceedings of Biennial International Conference on Information Processing in Medical Imaging*, Heidelberg, 2005. 76–87
- 60 Jian B, Vemuri B C, Özarslan E, et al. A novel tensor distribution model for the diffusion-weighted MR signal. *NeuroImage*, 2007, 37: 164–176
- 61 Ramirez-Manzanares A, Rivera M, Vemuri B C, et al. Diffusion basis functions decomposition for estimating white matter intravoxel fiber geometry. *IEEE Trans Med Imag*, 2007, 26: 1091–1102
- 62 Hansen P C. Regularization tools. *Numer Algor*, 1994, 6: 1–35
- 63 Sakaie K E, Lowe M J. An objective method for regularization of fiber orientation distributions derived from diffusion-weighted MRI. *NeuroImage*, 2007, 34: 169–176
- 64 Brumback B A, Rice J A. Smoothing spline models for the analysis of nested and crossed samples of curves. *J Am Stat Assoc*, 1998, 93: 961–976
- 65 Zhang Y, Song Z J. Advance in the study of white matter tractography. *Fudan Univ J Medical Sci*, 2014, 41: 1–7 [张艳, 宋志坚. 脑白质纤维束跟踪算法的研究进展. *复旦学报 (医学版)*, 2014, 41: 1–7]
- 66 Merlet S, Cheng J, Ghosh A, et al. Spherical polar Fourier EAP and ODF reconstruction via compressed sensing in diffusion MRI. In: *Proceedings of the 8th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro*, Chicago, 2011. 365–371
- 67 Rath Y, Michailovich O, Setsompop K, et al. Sparse multi-shell diffusion imaging. In: *Proceedings of International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Berlin, 2011. 58–65
- 68 Landman B A, Bogovic J A, Wan H L, et al. Resolution of crossing fibers with constrained compressed sensing using diffusion tensor MRI. *NeuroImage*, 2012, 59: 2175–2186
- 69 Daducci A, Ville D V D, Thiran J P, et al. Sparse regularization for fiber ODF reconstruction: from the suboptimality of l_2 mathcontainer loading mathjax, and l_1 mathcontainer loading mathjax, priors to l_0 mathcontainer loading mathjax. *Med Image Anal*, 2014, 18: 820–833
- 70 Candès E J, Wakin M B, Boyd S P. Enhancing sparsity by reweighted l_1 minimization. *J Fourier Anal Appl*, 2008, 14: 877–905
- 71 Feng Y J, Wu Y, Rath Y, et al. Sparse deconvolution of higher order tensor for fiber orientation distribution estimation. *Artif Intel Med*, 2015, 65: 229–238
- 72 Wu Y, Feng Y J, Li F, et al. A novel fiber orientation distribution reconstruction method based on dictionary basis function framework. *Chinese J Biomedical Eng*, 2015, 34: 297–307 [吴烨, 冯远静, 李斐, 等. 基于字典基函数框架的纤维方向分布模型重建. *中国生物医学工程学报*, 2015, 34: 297–307]
- 73 Wiest-Daessle N, Prima S, Coupe P, et al. Rician noise removal by non-local means filtering for low signal-to-noise ratio MRI: applications to DT-MRI. In: *Proceedings of International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Berlin, 2008. 171–179

- 74 Tristán-Vega A, Aja-Fernández S. DWI filtering using joint information for DTI and HARDI. *Med Image Anal*, 2010, 14: 205–218
- 75 Michailovich O, Rath Y, Dolui S. Spatially regularized compressed sensing for high angular resolution diffusion imaging. *IEEE Trans Med Imag*, 2011, 30: 1100–1115
- 76 Daducci A, Canales-Rodriguez E J, Descoteaux M, et al. Quantitative comparison of reconstruction methods for intra-voxel fiber recovery from diffusion MRI. *IEEE Trans Med Imag*, 2014, 33: 384–399
- 77 Rudin L I, Osher S, Fatemi E. Nonlinear total variation based noise removal algorithms. *Phys D-Nonlinear Phenom*, 1992, 60: 259–268
- 78 Wu Y, Feng Y J, Li F, et al. Global consistency spatial model for fiber orientation distribution estimation. In: *Proceedings of the 12th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro*, New York, 2015. 1180–1183
- 79 Auría A, Daducci A, Thiran J P, et al. Structured sparsity for spatially coherent fibre orientation estimation in diffusion MRI. *NeuroImage*, 2015, 115: 245–255
- 80 Tax C M W, Jeurissen B, Vos S B, et al. Recursive calibration of the fiber response function for spherical deconvolution of diffusion MRI data. *NeuroImage*, 2014, 86: 67–80
- 81 Leemans A, Sijbers J, Verhoye M, et al. Mathematical framework for simulating diffusion tensor MR neural fiber bundles. *Magn Reson Med*, 2005, 53: 944–953
- 82 Seunarine K K, Alexander D C. Multiple fibers: beyond the diffusion tensor. *Diffus Mri*, 2013, 105–123
- 83 Côté M A, Girard G, Boré A, et al. Tractometer: towards validation of tractography pipelines. *Med Image Anal*, 2013, 17: 844–857
- 84 Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, et al. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front Neuroinform*, 2014, 8: 8
- 85 LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*, 2015, 521: 436–444
- 86 He K M, Zhang X Y, Ren S Q, et al. Deep residual learning for image recognition. In: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, Las Vegas, 2016. 770–778
- 87 Chan T H, Jia K, Gao S H, et al. PCANet: a simple deep learning baseline for image classification? *IEEE Trans Image Process*, 2015, 24: 5017–5032
- 88 Donahue J, Jia Y, Vinyals O, et al. Decaf: a deep convolutional activation feature for generic visual recognition. In: *Proceedings of International Conference on Machine Learning*, Beijing, 2014. 647–655
- 89 Xu Y, Mo T, Feng Q W, et al. Deep learning of feature representation with multiple instance learning for medical image analysis. In: *Proceedings of IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, Florence, 2014. 1626–1630
- 90 Greenspan H, van Ginneken B, Summers R M. Guest editorial deep learning in medical imaging: overview and future promise of an exciting new technique. *IEEE Trans Med Imag*, 2016, 35: 1153–1159
- 91 Shin H C, Roth H R, Gao M, et al. Deep convolutional neural networks for computer-aided detection: CNN architectures, dataset characteristics and transfer learning. *IEEE Trans Med Imag*, 2016, 35: 1285–1298
- 92 Wu Y, Zhang F, Makris N, et al. Investigation into local white matter abnormality in emotional processing and sensorimotor areas using an automatically annotated fiber clustering in major depressive disorder. *NeuroImage*, 2018, 181: 16–29
- 93 Golkov V, Sprenger T, Sperl J, et al. Model-free novelty-based diffusion MRI. In: *Proceedings of the 13th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro*, Prague, 2016. 1233–1236
- 94 Golkov V, Dosovitskiy A, Sperl J I, et al. q-space deep learning: twelve-fold shorter and model-free diffusion MRI scans. *IEEE Trans Med Imag*, 2016, 35: 1344–1351

Progress in brain fiber voxel microstructure estimation algorithms

Yuanjing FENG^{1,2*}, Jianzhong HE¹, Yongqiang LI^{1,2} & Siqi ZHOU¹

1. *Institute of Information Processing and Automation, School of Information Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310023, China;*

2. *Zhejiang Provincial United Key Laboratory of Embedded Systems, Hangzhou 310023, China*

* Corresponding author. E-mail: fyjing@zjut.edu.cn

Abstract Diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) is the only available technique for the noninvasive and in vivo reconstruction of white matter microarchitecture. A crucial aspect of the image results is the accuracy of the estimation of fiber orientation. Recently, a number of high angular resolution imaging techniques have been used to estimate fiber orientation. In this paper, we review several white fiber reconstruction algorithms, including the widely used spherical deconvolution. We describe advances in the spherical deconvolution optimization algorithm by the development of the optimization algorithm, including L_2 regularization, L_1 regularization, L_1 , and L_2 regularization. In addition, we conduct experiments to analyze typical reconstruction algorithm. Finally, future research and development of reconstruction algorithm are discussed.

Keywords fiber orientation distribution, deconvolution, diffusion MR, tractography, high angular resolution diffusion imaging



Yuanjing FENG was born in 1976. He received a Ph.D. degree in control science and engineering from Xi'an Jiaotong University, Xi'an, in 2005. Currently, he is the director of the Institute of Information Processing and Automation, and works as a professor at the Zhejiang University of Technology. His research interests include data-driven modeling and optimization in the fields

of intelligent transportation systems and medical image analysis.



Jianzhong HE was born in 1993. He is currently pursuing a Ph.D. degree at the College of Information Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou, China. His main research interests include optimization in the field of medical image analysis.



Yongqiang LI was born in 1984. He received a Ph.D. degree in control theory and control engineering from Beijing Jiaotong University, Beijing, China, in 2014. He currently works as a lecturer at the School of Information Engineering at Zhejiang University of Technology. His research interests include data-driven control, nonlinear control, optimal control, robotic control, and intelligent transportation systems.



Siqi ZHOU was born in 1994. She is currently pursuing her Master of Engineering at the College of Information Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou, China. Her main research interest is optimization in the field of medical image analysis.